

## شناسایی عوامل موثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان های کولون و رکتال مراجعه کننده به مرکز تحقیقات گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی: تحلیل بقای پارامتری بر اساس الگوی زمان شکست شتابنده با تصحیح شکنندگی

محمد اصغری جعفرآبادی\*، دکتر ابراهیم حاجی زاده\*\*، دکتر انوشیروان کاظم نژاد\*\*\*، دکتر سید رضا فاطمی†  
\*دانشجوی دوره دکتری آمار زیستی- دانشگاه تربیت مدرس تهران، \*\*دانشیار گروه آمار زیستی- دانشگاه تربیت مدرس تهران، \*\*\*استاد گروه آمار زیستی- دانشگاه تربیت مدرس تهران، †استادیار گوارش و بیماری های کبد- مرکز تحقیقات گوارش و بیماری های کبد- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۲/۱۳ تاریخ تایید: ۸۷/۱۱/۱۳

### چکیده:

زمینه و هدف: عوامل تشخیصی سرطان کولورکتال بر بقای بیماران و تجویز درمان مناسب موثر است. با توجه به افزایش نرخ این سرطان در ایران مخصوصاً در سنین جوانی و اینکه عوامل تشخیصی سرطان کولورکتال به عنوان یک سرطان واحد درک دقیقی از دو سرطان کولون و رکتوم و عوامل موثر بر آن فراهم نمی کند، بنابراین مطالعه حاضر به منظور تعیین عوامل خطر اختصاصی سرطان های کولون و رکتوم انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی تعداد ۱۲۱۹ بیمار مبتلا به سرطان های کولون و رکتوم طی دی ماه ۱۳۸۳ تا مهرماه ۱۳۸۷ مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای دموگرافیک و بالینی در قالب تحلیل های یک متغیره و چند متغیره با رویکرد الگوی زمان شکست شتابنده تحلیل بقا و با انجام تصحیح توسط پارامتر شکنندگی توسط نرم افزار STATA 10 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه برای سرطان کولون در زنان، بیماران بدون سابقه بیماری التهاب روده، بیماران با درجه ی تومور ضعیف متمایز شده و بیماران با مرحله ی پاتولوژیک I تومور احتمال بقای بالاتری به دست آمد و برای دو عامل سابقه مصرف الکل و اندازه ی تومور رابطه آماری معنی داری مشاهده نشد. همچنین برای سرطان رکتوم، بیماران با نوع اولین درمان عمل جراحی احتمال بقای بالاتری داشتند و برای دو عامل سابقه ی شخصی ابتلا به سرطان و مرحله ی پاتولوژیک تومور رابطه آماری معنی داری مشاهده نشد. همچنین برای هر دو نوع سرطان، رده های با شاخص توده بدنی ۲۹/۹-۲۵ و بیشتر از ۳۰ شاخص توده ی بدنی به ترتیب احتمال بقای بالاتر و رده ی کمتر از ۱۸/۵ احتمال بقای پایین تری را نشان دادند. در مجموع احتمال بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان کولون بالاتر بود. نتیجه گیری: ارزیابی جداگانه ی کولون و رکتوم، به درک بیشتری از عوامل موثر بر این سرطان ها می انجامد و می تواند در طراحی کارآزمایی های بالینی، تشخیص بهتر بیماری و یا تجویز درمان بهینه و اختصاصی کمک نماید.

واژه های کلیدی: الگوی زمان شکست شتابنده، بقا، رکتوم، شکنندگی، کولون.

### مقدمه:

جهان نظیر امریکا، اروپا، آسیا با شدت متفاوت، به عنوان یکی از مهمترین سرطان ها و عوامل مرگ و میر شناخته شده است (۴-۲). میزان بروز این سرطان در ایران، در مقایسه با کشورهای غربی کمتر است به

سرطان کولورکتال، سومین نوع سرطان کشنده در جهان است و سالانه حدود یک میلیون نفر مبتلا به این سرطان شناخته می شوند و نیم میلیون نفر در اثر این نوع سرطان می میرند (۱). این سرطان در نقاط مختلف

طوری که پنجمین و سومین سرطان متداول به ترتیب در میان مردان و زنان می باشد (۵).

این میزان در نقاط مختلف جهان، به دلیل تفاوت‌هایی که در عوامل تشخیصی و میزان تاثیر آنها بر این سرطان می‌گذارد، تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد. همچنین میزان بروز این سرطان در طول زمان افزایش یافته است (۹، ۶-۲)، ولی به دلیل پیشرفت‌های علم پزشکی مخصوصاً در زمینه درمان این سرطان، میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری کاهش و میزان بقای بیماران مبتلا به آن افزایش یافته است (۹-۱۱، ۷). در ایران نیز میزان بروز این بیماری افزایش داشته است (۱۲). مخصوصاً این که میزان بروز آن در میان جوانان بیشتر از مقدار مورد انتظار آن است (۱۵-۱۳). در نتیجه اهمیت بررسی آن به عنوان یک مسئله بهداشت عمومی حایز اهمیت است.

از عوامل موثر بر تغییرات در میزان بروز و بقای بیماران، عوامل تشخیصی سرطان کولورکتال است که به صورت قابل اصلاح (Modifiable) و غیر قابل اصلاح (Immutable) (غیر قابل تغییر با ایجاد تغییر در سبک زندگی) تقسیم می‌شوند (۱۶-۱۹). عوامل قابل اصلاح شامل چاقی، رژیم‌های غذایی در بر دارنده گوشت قرمز، مصرف کم میوه و سبزیجات (۲۰، ۲۱)، مصرف زیاد الکل (۲۲)، مصرف دخانیات، فعالیت فیزیکی کم و تفاوت‌های اقتصادی-اجتماعی است (۲۳). عوامل خطر غیر قابل اصلاح این سرطان شامل سن بالای ۶۵ سال، سابقه‌ی فامیلی سرطان، بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease)، پولیپ‌های آدنوماتوی فامیلی (Familial Adenomatous Polyposis= FAP)، سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ هستند (۲۴، ۲۵).

همچنین عوامل خطر دیگری نظیر نژاد، مکان جغرافیایی و سبک و عوامل بالینی و پاتولوژیکی نظیر شاخص توده‌ی بدنی، وضعیت تاهل، درجه‌ی تومور، اندازه‌ی تومور، میزان وسعت نفوذ دیواره‌ی روده، متاستاز دور، متاستاز غدد لنفی و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور نیز بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نقش دارند (۲، ۶، ۲۶، ۲۷).

با توجه به این که بخش عمده‌ای از علل بروز این سرطان به دلیل عوامل تشخیصی قابل اصلاح است، بنابراین بخش عمده‌ای از این سرطان قابل پیشگیری است (۶) و این موضوع انگیزه‌ی لازم برای مطالعه و کاهش این عوامل تشخیصی را فراهم می‌کند. از طرف دیگر، پزشکانی که با بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مواجه می‌شوند، باید نتایج مورد انتظار و عوامل خطر احتمالی این سرطان را به منظور تشخیص مناسب و تجویز داروی مناسب بدانند. تشخیص زودرس این سرطان اهمیت به سزایی دارد، چون یکی از درمان پذیرترین سرطان‌ها به شرط تشخیص زودرس آن است (۲۸) و پیش‌بینی و تشخیص زودرس آن را می‌توان با استفاده از عوامل خطر آن انجام داد.

به هر حال بقای سرطان کولورکتال به بخش آناتومی این بیماری یعنی به نقاط مختلف در روده‌ی بزرگ (کولون و رکتوم) بستگی دارد (۲۹، ۳۰). در مطالعات انجام شده در این زمینه، برای عوامل تشخیصی سن حین تشخیص، جنسیت، مرحله‌ی پاتولوژیک تومور، اندازه‌ی تومور، درجه‌ی تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر شده، سابقه‌ی فامیلی سرطان تفاوت‌هایی بین کولون و رکتوم مشاهده نمودند (۳۰، ۷۳).

بنابراین، با توجه به این که عوامل خطر کلی سرطان‌های کولون و رکتوم ممکن است متفاوت باشد، از این رو برای درک بیشتر تفاوت‌ها و تشابهات بین دو سرطان کولون و رکتوم لازم است که عوامل خطر بخش‌های مختلف روده بزرگ به طور اختصاصی بررسی شود. هدف از انجام این مطالعه، مدل نمودن عوامل خطر اختصاصی سرطان‌های کولون و رکتوم، به عنوان دو علت رقیب مرگ و میر، از طریق مدل‌سازی‌های یک متغیره و چند متغیره‌ی بقا با رویکرد الگوی زمان شکست شتابنده (Accelerated Failure Time) و با انجام تصحیح مدل توسط پارامتر شکنندگی است. نتایج این پژوهش را می‌توان در طراحی کارآزمایی‌های بالینی، تشخیص بهتر بیماری و یا تجویز درمان بهینه و اختصاصی به کار برد.

## روش بررسی:

این مطالعه از نوع مشاهده‌ای و طولی است که داده‌های آن از بخش پایگاه اطلاعاتی بخش ثبت سرطان کولورکتال مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران تهیه گردید. بیماران مربوط به ۱۰ بیمارستان دولتی و خصوصی با بیماری مورد نظر به این مرکز مراجعه می‌کنند. شرط ورود به مطالعه برای بیماران تشخیص این بیماران بر اساس گزارش پاتولوژیک این بخش بود که در مجموع ۱۲۱۹ بیمار ۸۱۷ مورد (۶۷٪) با بیماری سرطان کولون و ۴۰۲ مورد (۳۳٪) با بیماری سرطان رکتوم در این مطالعه شرکت نمودند.

مدت زمان پیگیری بیماران از زمان تشخیص بیماری یعنی اول دی ماه ۱۳۸۳ تا اول مهرماه ۱۳۸۷ که زمان مرگ دقیق افراد و یا زمان سانسور (زنده ماندن آنها بود)، تعیین گردید. از طریق تماس تلفنی مرگ و یا زنده بودن بیماران از بستگان فرد بیمار پرسیده شد. برای همه‌ی بیماران و بر اساس اطلاعات موجود در پرونده‌ی بیمارستانی، ویژگی‌های دموگرافیک شامل سن حین تشخیص، جنسیت، نژاد، وضعیت تاهل و سطح تحصیلات و ویژگی‌های بالینی شامل شاخص توده‌ی بدنی، مصرف دخانیات، سابقه‌ی مصرف الکل، پولیپ‌های آدنوماتوی فامیلی، سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ، بیماری نفخ روده، سابقه‌ی شخصی و خانوادگی ابتلا به سرطان، تولید موسین، درجه‌ی تومور، اندازه‌ی تومور، مرحله‌ی پاتولوژیک تومور و نوع اولین درمان استفاده شده آنها استخراج و در پایگاه اطلاعاتی مرکز ثبت گردید و در تحلیل از آنها استفاده شد. متغیرهای کمی به صورت رسته‌ای تعریف و به صورت نشان‌گر در تحلیل‌ها وارد شدند. مرحله‌ی پاتولوژیک تومور به صورت مراحل I، II، III، IV مبتنی بر سیستم AJCC (American Joint Committee on Cancer) از دسته‌بندی TNM تعریف شد (۳۱). درجه‌ی تومور به صورت «ضعیف متمایز شده»، «به طور متوسط متمایز شده» و «به خوبی متمایز شده» رده‌بندی گردید. بر

اساس توپوگرافی بخش‌های مختلف سرطان روده‌ی بزرگ، بخش‌های کولون و رکتوم جدا گردیدند تا سرطان‌های اختصاصی این دو بخش را تعریف نمایند.

زمان بقای کل بیماران کولون و رکتوم بر حسب ماه محاسبه شد. برای مقایسه‌ی احتمال بقا در گروه‌های دموگرافیک و بالینی آزمون لگ-رتبه‌ی (Log-Rank Test) ویژه‌ی علت به کار رفت (۳۲). عوامل تشخیصی معنی‌دار ( $P < 0.01$ ) در تحلیل یک متغیره، در مرحله‌ی بعدی وارد تحلیل چند متغیره شدند. در این مرحله ابتدا مدل‌های پارامتری تحلیل بقا (شامل نمایی، ویبول، لگ نرمال، لگ لجستیک و گمپرتز) با مدل خطرهای متناسب (Proportional Hazards=PH) کاکس و با یکدیگر مقایسه شد. همچنین برای تصحیح مشکل عدم برقراری پیش‌فرض ناآگاهی بخش بودن سانسورها، که در بحث مخاطره‌های رقیب این پیش‌فرض بر اساس داده‌ها قابل ارزیابی نیست، پارامتر شکنندگی (Frailty) به مدل اضافه گردید (۳۳). پس از انتخاب بهترین مدل توسط معیار اطلاع آکائیک (Akaike Information Criteria= AIC)، نتایج ارزیابی عوامل تشخیصی حاصل گردید. نتایج با رویکرد الگوی زمان شکست شتابنده ارایه شد که به جای پرداختن به میزان خطر رخداد مرگ، به طور مستقیم کمیت مورد علاقه‌ی «احتمال بقای» بیماران را هدف قرار می‌دهد که به لحاظ بالینی این کمیت، حایز اهمیت است. همچنین این مدل‌سازی در قالب مدل‌های پارامتری تحلیل بقا انجام می‌شود که به دلیل به کارگیری توزیع نظری داده‌ها یعنی اطلاعی که در داده‌ها نهفته است، نوسانات ناشی از خطاهای نمونه‌گیری را هموار نموده و در صورت انطباق داده‌ها با توزیع نظری، در مقایسه با مدل متداول کاکس، برآوردهای بهینه‌تری ارایه می‌دهد. مزیت دیگر این مدل در مقایسه با مدل کاکس، عدم نیاز آن به برقراری پیش‌فرض متناسب بودن خطرهایست که ممکن است در مطالعاتی که مشابه با مطالعه‌ی حاضر در آنها پیگیری وجود دارد، این پیش‌فرض برقرار نباشد (۳۲، ۳۳). بر اساس مدل

انتخابی و برای هر یک از عوامل وارد شده در مدل، نسبت زمانی بقا و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی آن ارایه گردید. در این مرحله سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. شاخص C هارل (Harrel C Index) برای تعیین میزان توافق بین مشاهدات و نتایج حاصل از مدل ارایه گردید که مقادیر بزرگ آن ( $P < ۰/۰۵$ ) کفایت مدل انتخابی را برای ارزیابی داده‌ها نشان می‌دهد (۳۵). برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار STATA 10 استفاده شد.

### یافته‌ها:

میانگین زمان پیگیری به ترتیب برای سرطان‌های کولون و رکتوم برابر  $۲۶/۳۵ \pm ۲۵/۲۷$  و  $۲۳/۸۸ \pm ۲۰/۵۶$  ماه و میانگین سن حین تشخیص بیماران برابر  $۵۳/۵۶ \pm ۱۴/۲۱$  سال برای بیماران مبتلا به سرطان کولون و  $۵۵/۰۳ \pm ۳۷/۶۳$  برای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم بود. از میان بیماران مبتلا به سرطان کولون تعداد ۲۲۳ نفر (۱۹/۷٪) آنها فوت نمودند. در این

بیماران بقای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساله به ترتیب عبارت بود از ۹۱/۷، ۸۳/۷، ۷۵/۹، ۶۹/۰ و ۶۳/۶ درصد. میانگین زمان بقا (و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن) برای این بیماران برابر  $۱۱۱/۸۲$  ( $۱۲۱/۳۹ - ۱۰۲/۲۵$ ) به دست آمد. همچنین در بین بیماران مبتلا به سرطان رکتوم تعداد ۱۲۱ نفر (۱۱/۴٪) فوت نمودند در این بیماران زمان بقای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ ساله به ترتیب عبارت بود از ۹۶/۰، ۹۱/۲، ۸۴/۰، ۷۸/۲ و ۷۶ درصد. میانگین زمان بقا (و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن) در این بیماران برابر  $۱۳۵/۹۵$  ( $۱۴۵/۷۰ - ۱۲۶/۲۰$ ) به دست آمد.

از میان متغیرهای دموگرافیک، تنها متغیر جنسیت در بیماران مبتلا به سرطان کولون معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۱$ ) و این متغیر کاندیدای ورود به تحلیل چند متغیره در مرحله‌ی بعدی شد. سایر ویژگی دموگرافیک نظیر سن حین تشخیص بیماران، وضعیت تاهل، نژاد و سطح تحصیلات، برای هر دو نوع سرطان‌های کولون و رکتوم و همچنین متغیر جنسیت در سرطان رکتوم

**جدول شماره ۱: ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتوم و نتایج آزمون لگ-رتبه**

ویژگی‌ها	رده‌ها	سرطان کولون		سرطان رکتوم	
		تعداد (%)	Pvalue	تعداد (%)	Pvalue
سن حین تشخیص	$> ۴۵$	۲۴۱ (۳۰)	۰/۳۲	۱۸ (۳۰)	۰/۲۰
	۴۵-۶۵	۳۷۳ (۴۷)		۱۷۶ (۴۵)	
	$< ۶۵$	۱۸۸ (۲۳)		۹۸ (۲۵)	
جنسیت	مرد	۴۷۲ (۵۹)	۰/۱۰	۲۴۸ (۶۳)	۰/۱۲
	زن	۳۳۰ (۴۱)		۱۴۴ (۳۷)	
وضعیت تاهل	مجرد	۳۲ (۴)	۰/۱۴	۲۲ (۶)	۰/۳۱
	متاهل	۷۲۹ (۹۶)		۳۴۴ (۹۴)	
نژاد	فارس	۳۶۷ (۵۱)	۰/۴۲	۱۸۰ (۵۳)	۰/۵۳
	کرد	۵۹ (۸)		۲۶ (۸)	
	لر	۵۶ (۸)		۲۳ (۷)	
	ترک	۱۵۸ (۲۲)		۶۹ (۲۰)	
	سایر	۷۹ (۱۱)		۴۴ (۱۳)	
سطح تحصیلات	بی‌سواد	۱۵۷ (۲۵)	۰/۳۰	۸۱ (۲۹)	۰/۵۸
	راهنمایی	۲۰۸ (۳۳)		۸۵ (۳۰)	
	دیپلستان	۱۵۵ (۲۵)		۶۷ (۲۴)	
	دانشگاهی	۱۰۴ (۱۷)		۵۰ (۱۸)	

## جدول شماره ۲: ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتوم و نتایج آزمون لگ-رتبه

سرطان رکتوم		سرطان کولون		رده‌ها	ویژگی‌ها
Pvalue	تعداد (%)	Pvalue	تعداد (%)		
<۰/۰۰۰۱	۱۵۱ (۵۵)	<۰/۰۰۰۱	۲۵۲ (۴۹)	۲۴/۹ - ۱۸/۶	شاخص توده‌ی بدنی
	۲۷ (۱۰)		۴۵ (۹)	۱۸/۵ >	
	۷۷ (۲۸)		۱۷۰ (۳۳)	۲۵-۲۹/۹	
	۲۱ (۸)		۴۶ (۹)	۳۰ <	
۰/۱۷	۲۶۶ (۷۵)	۰/۳۹	۵۶۶ (۷۴)	هیچ وقت	مصرف دخانیات
	۹۰ (۲۵)		۱۹۴ (۲۶)	مصرف قبلی یا فعلی	
۰/۱۹	۳۳۱ (۹۲)	۰/۰۷	۶۸۴ (۹۱)	هیچ وقت	سابقه مصرف الکل
	۲۷ (۸)		۷۱ (۹)	مصرف قبلی یا فعلی	
۰/۸۷	۷۳ (۹۷)	۰/۴۴	۲۵۵ (۹۹)	خیر	پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی
	۲ (۳)		۳ (۱)	بلی	
۰/۱۱	۵۱ (۹۱)	۰/۸۶	۱۳۶ (۸۳)	خیر	سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ
	۵ (۹)		۲۸ (۱۷)	بلی	
۰/۷۶	۱۰۲ (۹۸)	۰/۰۱	۲۹۶ (۹۷)	خیر	بیماری التهابی روده
	۲ (۲)		۱۰ (۳)	بلی	
۰/۰۲	۱۳۳ (۹۴)	۰/۳۷	۳۰۴ (۸۹)	خیر	سابقه شخصی سرطان
	۹ (۶)		۳۷ (۱۱)	بلی	
۰/۵۳	۲۵۵ (۶۹)	۰/۳۸	۴۶۶ (۶۰)	خیر	سابقه فامیلی سرطان
	۱۱۴ (۳۱)		۳۰۸ (۴۰)	بلی	
۰/۹۹	۳۶ (۹)	۰/۷۱	۶۵ (۸)	موسینوس	تولید موسین
	۳۵۶ (۹۱)		۷۳۷ (۹۲)	نان- موسینوس	
۰/۲۵	۱۴۳ (۵۲)	۰/۰۱	۳۲۶ (۵۷)	به‌خوبی متمایز شده	درجه‌ی تومور
	۱۱۲ (۴۱)		۱۹۵ (۳۴)	تقریباً متمایز شده	
	۲۰ (۷)		۵۵ (۱۰)	جزئی متمایز شده	
۰/۲۶	۲۹ (۷)	۰/۰۴	۴۳ (۵)	mm ۲۰ <	اندازه‌ی تومور
	۳۶۳ (۹۳)		۷۵۷ (۹۵)	mm ۲۰ >	
<۰/۰۰۰۲	۳۶ (۱۴)	<۰/۰۰۰۱	۴۸ (۸)	I	مرحله‌ی پاتولوژیک تومور (AJCC)
	۸۲ (۳۲)		۲۶۵ (۴۴)	II	
	۱۱۳ (۴۴)		۲۲۰ (۳۶)	III	
	۲۸ (۱۱)		۷۰ (۱۲)	IV	
<۰/۰۰۰۱	۲۴۸ (۶۹)	۰/۱۳	۶۰۴ (۸۱)	جراحی	نوع اولین درمان
	۶۴ (۱۸)		۵۰ (۷۰)	شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و ایمنی	
	۴۵ (۱۳)		۸۹ (۱۲)	بایوپسی	

**جدول شماره ۳:** نتایج مدل رگرسیونی الگوی زمان شکست شتابنده ویبول ویژه-علت بیماران مبتلا به سرطان‌های کولون و رکتوم برای ارزیابی عوامل تشخیصی معنی‌دار تحلیل یک متغیره با اعمال تصحیح پارامتر شکنندگی

متغیرها	رده‌ها	نسبت زمانی	حد پایین فاصله اطمینان ٪۹۵	حد بالای فاصله اطمینان ٪۹۵	Pvalue
<b>سرطان کولون</b>					
جنسیت	مرد	۱	-	-	-
	زن	۱/۲۵	۰/۷۶	۲/۰۷	۰/۳۸
شاخص توده‌ی بدنی	۱۸/۶ - ۲۴/۹	۱	-	-	-
	۱۸/۵ >	۰/۴۹	۰/۲۶	۰/۹۶	۰/۰۴
	۲۵ - ۲۹/۹	۲/۱۵	۱/۲۹	۳/۶۰	۰/۰۰۴
	۳۰ <	۱/۲۸	۰/۶۰	۲/۷۱	۰/۵۳
سابقه مصرف الکل	هیچ وقت	۱	-	-	-
	در گذشته یا حال	۰/۶۳	۰/۳۶	۱/۱۱	۰/۱۱
بیماری التهابی روده	خیر	۱	-	-	-
	بله	۰/۱۹	۰/۰۸	۰/۴۲	<۰/۰۰۰۱
درجه‌ی تومور	به خوبی متمایز شده	۱	-	-	-
	تقریباً متمایز شده	۱/۵۳	۰/۸۳	۲/۸۳	۰/۱۸
	ضعیف متمایز شده	۰/۴۸	۰/۲۸	۰/۸۳	۰/۰۰۸
اندازه‌ی تومور	< ۲۰ mm	۱	-	-	-
	> ۲۰ mm	۰/۸۶	۰/۲۸	۲/۵۷	۰/۷۹
مرحله‌ی پاتولوژیک تومور	I	۱	-	-	-
	II	۰/۷۳	۰/۲۴	۲/۲۰	۰/۵۸
	III	۰/۵۸	۰/۱۹	۱/۷۵	۰/۳۳
	IV	۰/۳۱	۰/۱۰	۰/۹۶	۰/۰۴
	-	- ۱۱/۳۹	- ۳۷/۷۹	۱۵/۰۲	۰/۴۰
<b>سرطان رکتوم</b>					
شاخص توده‌ی بدنی	۱۸/۶ - ۲۴/۹	۱	-	-	-
	۱۸/۵ >	۰/۴۴	۰/۲۱	۱/۰۸	۰/۰۷
	۲۵ - ۲۹/۹	۲/۲۶	۰/۹۹	۵/۸	۰/۰۴۸
	۳۰ <	۱/۱۴	۰/۳۲	۱۲/۳۵	۰/۴۷
سابقه شخصی سرطان	خیر	۱	-	-	-
	بله	۲/۷۸	۰/۴۲	۱۳/۹۴	۰/۳۲
نوع اولین درمان	جراحی	۱	-	-	-
	شیمی درمانی رادیوتراپی یا ایمونوتراپی	۰/۳۴	۰/۲۳	۰/۹۹	۰/۰۴۷
	بایوپسی	۱/۲۷	۰/۳۰	۴/۲۸	۰/۸۵
مرحله‌ی پاتولوژیک تومور	I	۱	-	-	-
	II	۲/۴۱	۰/۶۸	۷/۹۸	۰/۱۸
	III	۰/۸۸	۰/۳۰	۳/۰۸	۰/۹۴
	IV	۰/۵۶	۰/۱۷	۱/۵۹	۰/۲۵
	-	- ۱۲/۲۸	- ۱۶/۶۷	- ۹/۴۴	<۰/۰۰۰۱

-رده مرجع .

معنی‌دار نبودند (جدول شماره ۱) و در نتیجه در مرحله‌ی بعدی وارد تحلیل چند متغیره نشدند ( $P < 0/1$ ).

نتایج ارزیابی ویژگی‌های کلینیکی و پاتولوژیک نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به سرطان کولون متغیرهای شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی مصرف الکل، بیماری نفخ روده، درجه‌ی تومور، اندازه‌ی تومور و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور معنی‌دار بودند ( $P < 0/001$ )، ولی سایر ویژگی‌های بالینی نظیر مصرف دخانیات، پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی، سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ، سابقه‌ی شخصی و فامیلی ابتلا به سرطان، تولید موسین و نوع اولین درمان استفاده شده معنی‌دار نبودند ( $P > 0/05$ ). همچنین، نتایج حاصل از بررسی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم نشان داد که متغیرهای شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی شخصی ابتلا به سرطان، مرحله‌ی پاتولوژیک تومور و نوع اولین داروی استفاده شده، معنی‌دار بودند ( $P > 0/01$ )، ولی ویژگی‌های مصرف دخانیات، مصرف الکل، پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی، سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ، بیماری نفخ روده، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان، تولید موسین، درجه‌ی تومور، اندازه‌ی تومور و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور معنی‌دار نبودند ( $P > 0/1$ ). در مرحله‌ی بعدی متغیرهای معنی‌دار حاصل از این آزمون در تحلیل چندمتغیره وارد شدند (جدول شماره ۲).

در این مرحله‌ی ابتدا مدل‌های مختلف بررسی شدند و با توجه به این که مقدار AIC برای مدل رگرسیونی ویبول (کولون: ۲۷۱ و رکتوم: ۲۲۴) نسبت به مدل‌های کاکس (کولون: ۳۹۵ و رکتوم: ۲۸۲)، نمایی (کولون: ۲۷۶ و رکتوم: ۲۲۴)، لگ-نرمال (کولون: ۲۷۶ و رکتوم: ۲۲۷)، لگ-لجستیک (کولون: ۲۷۲ و رکتوم: ۲۲۵) و گمپترز (کولون: ۲۷۳ و رکتوم: ۲۲۶) کوچکتر بود، این مدل انتخاب گردید.

در مدل رگرسیونی ویبول اختصاصی مربوط به بیماران مبتلا به سرطان کولون، پارامتر شکنندگی معنی‌دار نشد ( $P > 0/05$ )، ولی این پارامتر در مدل اختصاصی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم معنی‌دار شد

( $P < 0/05$ ) که ضرورت انجام تصحیح شکنندگی در مورد مدل اخیر را نشان می‌دهد (جدول شماره ۳). برای هر دو گروه بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم، بر اساس آزمون درستنمایی ماکسیم، متغیرهای مورد تحلیل مدل مناسبی را برای پیش بینی بقا فراهم نمودند (کولون:  $P < 0/001$ ،  $\chi^2(12) = 52/96$  و رکتوم:  $P < 0/001$ ،  $\chi^2(11) = 51/37$ ). همچنین مقدار شاخص C هارل نیز برای مدل‌های اول و دوم به ترتیب برابر ۷۶ و ۷۴ درصد به دست آمد که توافق قابل قبولی را بین مشاهدات و نتایج حاصل از مدل در پیشگویی پیامد مرگ ناشی از سرطان نشان می‌دهد.

بر اساس یافته‌های حاصل از مدل رگرسیونی ویبول اختصاصی برای بیماران مبتلا به سرطان کولون، متغیرهای شاخص توده‌ی بدنی، بیماری نفخ روده، درجه‌ی تومور و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور، متغیرهای تشخیصی معنی‌دار برای سرطان کولون شدند ( $P < 0/05$ ) ولی متغیرهای جنسیت، سابقه‌ی مصرف الکل و اندازه‌ی تومور معنی‌دار نشدند ( $P > 0/05$ ). همچنین بر اساس نتایج حاصل از تحلیل مدل رگرسیونی ویبول اختصاصی برای سرطان رکتوم، متغیرهای شاخص توده‌ی بدنی و نوع اولین درمان استفاده شده، به عنوان عوامل تشخیصی معنی‌دار برای این نوع سرطان شناخته شد ( $P < 0/05$ ) ولی عوامل سابقه‌ی شخصی ابتلا به سرطان و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور معنی‌دار نشدند ( $P > 0/05$ ) (جدول شماره ۳).

منحنی‌های بقای تعدیل شده‌ی اختصاصی سرطان‌های کولون و رکتوم، بر اساس مدل‌های رگرسیونی ویبول، نشان داد که احتمال بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون در ۱۶۰ ماه به تقریباً ۰/۲ می‌رسد ولی این احتمال برای سرطان رکتوم و در همین مدت زمانی برابر ۰/۵ به دست آمد. بنابراین احتمال بقای تعدیل شده بیماران مبتلا به سرطان رکتوم بالاتر از این احتمال برای بیماران مبتلا به سرطان کولون به دست آمد.

## بحث:

نتایج تحلیل یک متغیره نشان داد که از میان متغیرهای دموگرافیک تنها متغیر جنسیت، عامل تشخیصی برای بیماران مبتلا به سرطان کولون بود. همچنین متغیر جنسیت نیز متغیر تشخیصی معنی داری برای سرطان رکتوم نبود. در بررسی چند متغیره اگر چه تفاوت بین زن و مرد معنی دار نبود ولی بیماران زن مبتلا به سرطان کولون نسبت به بیماران مرد (۲۵٪) مدت زمان بقای بیشتری داشتند. نتایج برخی از مطالعات اثر عامل جنسیت بر سرطان کولون (۳۶) و برخی دیگر نیز عدم تاثیر این عامل بر سرطان رکتوم را تایید می نمایند (۷). اگر چه در این زمینه اختلاف هایی نیز دیده می شود (۳۷-۳۹). فرضیه ای مبنی بر این وجود دارد که عوامل هورمونی و ایمنی مسئول تفاوت میزان های متفاوتی از کولون و رکتوم در مردان و زنان هستند، که بر اثر آن، زنان به دلیل ترشح استروئیدها محافظت بیشتری در مقابل این دو نوع سرطان کسب می کنند و همچنین احتمال بقای آنها بالاتر است (۴۰). ویژگی های دموگرافیک دیگر شامل سن حین تشخیص، وضعیت تاهل، نژاد و سطح تحصیلات برای دو سرطان کولون و رکتوم معنی دار نبودند. این یافته ها در برخی از مطالعات تایید و در برخی دیگر تفاوت هایی وجود دارد (۳۶، ۳۷، ۴۸-۴۱).

بر اساس یافته های حاصل از تحلیل های یک و چند متغیره، متغیر شاخص توده ی بدنی برای هر دو سرطان کولون و رکتوم معنی دار و بر اساس شاخص نسبت زمانی، اثر این متغیر در هر دو نوع سرطان مشابه بود به طوری که بیماران با شاخص توده ی بدنی کمتر از ۱۸/۵، زمان بقای کمتری (تقریباً نصف) در مقایسه با گروهی مرجع ۱۸/۶-۲۴/۹ داشتند. بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون در گروه ۲۵-۲۹/۹ تقریباً ۲/۲ برابر گروه مرجع و بقای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم در گروه ۲۵-۲۹/۹ تقریباً ۲/۳ برابر این گروه بود. همچنین بقای بیماران با شاخص توده ی بدنی بزرگتر از ۳۰ برای دو سرطان کولون و رکتوم به ترتیب ۱/۲۸ و ۱/۱۴ برابر مدت زمان بقای گروه مرجع بود. نتایج برخی از مطالعات این یافته را تایید می کند (۴۹). البته برخی از

مطالعات نیز نتایجی بر خلاف این یافته را گزارش نمودند (۵۰، ۵۱). بر اساس تحلیل یک متغیر (و چند متغیره)، مصرف دخانیات به عنوان یک عامل تشخیصی برای سرطان های کولون و رکتوم معنی دار ملاحظه نشد. در راستای یافته های پژوهش حاضر، هیچ یک از آژانس های بین المللی پژوهش در باره ی سرطان (International Agency for Research on Cancer) و انجمن جراحان عمومی (Surgeon general)، مصرف دخانیات را به عنوان علت سرطان کولورکتال معرفی نمودند (۵۲). بر خلاف یافته های حاصل از این پژوهش، برخی از مطالعات افزایش مخاطره سرطان کولورکتال ناشی از مصرف دخانیات را با شدت بیشتر در سرطان رکتوم تأیید می نمایند (۵۵-۵۳). این فرضیه وجود دارد که مصرف دخانیات به عنوان یک آغازگر CRC است (۵۶). بر اساس نتایج حاصل از تحلیل یک متغیره، سابقه ی مصرف الکل برای سرطان کولون معنی دار بود. در تحلیل چند متغیره، اگر چه این عامل معنی دار نشد ولی تاثیر متوسطی بر روی بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون داشت به طوری که باعث کاهش ۳۶ درصدی میزان بقا در این بیماران گردید. مشابه با یافته های حاصل از این پژوهش، در برخی از مطالعات اخیر، مصرف بالای الکل با افزایش متوسطی از میزان بروز سرطان کولورکتال رابطه داشته است که این افزایش در سرطان کولون (۵۸، ۵۷) و برای بیمارانی که دچار بیماری نفخ روده هستند، جدی تر بود (۵۹). البته در این زمینه اختلاف هایی نیز وجود دارد (۶۰، ۶۱). به نظر می رسد این تفاوت ها به دلیل تفاوت در عوامل مواجهه مثلاً نژاد و ژنوتیپ بیماران باشد (۶۲). عامل بیماری نفخ روده در تحلیل های یک و چند متغیره، یک عامل تشخیصی معنی دار فقط برای سرطان کولون نتیجه شد. سرطان کولون یکی از مهم ترین عوارض ناشی از بیماری کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis= UC) و بیماری کرون (Crohn's disease) به صورت تقریباً مشابه در کولون و رکتوم است (۶۳، ۶۴).



اگرچه در مطالعه‌ی حاضر، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان برای هیچ یک از سرطان‌ها کولون و رکتوم معنی‌دار نشد ولی بر خلاف یافته‌های حاصل از این مطالعه، برخی از مطالعات نشان دادند که حضور سرطان کولورکتال در یکی از بستگان درجه‌ی اول، میزان مخاطره‌ی بروز این سرطان را ۲ تا ۳ برابر بیشتر می‌کند (۶۵،۶۶،۷۴)، و این میزان افزایش در سرطان رکتوم بیشتر است (۶۷). اما Mahdavinia و همکاران، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان را بیشتر در کولون راست مشاهده نمودند (۶۸). بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی و سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ با هیچ یک از سرطان‌های کولون و رکتوم رابطه‌ی معنی‌دار نداشتند، اما مطالعات دیگر گزارش نمودند که این دو عامل به عنوان عوامل تشخیصی موثر در سرطان‌های کولون و رکتوم هستند (۶۹). نقطه‌ی شروع پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی و سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ در نقاط مختلفی از کولورکتوم رخ می‌دهد به طوری که پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی بیشتر در رکتوم و کولون دور و سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ بیشتر در کولون نزدیک رخ می‌دهد (۷۰). این تفاوت‌ها حاکی از آن است که پولپ‌های آدنوماتوی فامیلی و سرطان فامیلی غیر پولیپی روده بزرگ مکانیسم‌های پاتوژنی متفاوتی سدارند (۳۰).

درجه‌ی تومور یک عامل تشخیصی معنی‌دار فقط برای سرطان کولون، در تحلیل‌های یک و چند متغیر حاصل شد. بقای بیمارانی که تومورهای آنها به خوبی متمایز شده بود، تقریباً ۲/۷ برابر بیمارانی بود که تومور آنها به صورت ضعیف متمایز شده بود. بر خلاف یافته‌های حاصل از این مطالعه، برخی از مطالعات این عامل را به عنوان یک عامل تشخیصی فقط برای سرطان رکتوم معرفی نمودند (۷۱،۷۲). همچنین نتیجه‌ی مطالعه‌ی دیگر نشان داد که درجه‌ی تومور برای هیچ یک از سرطان‌های کولون و رکتوم معنی‌دار نبود (۳۶). اندازه‌ی تومور در تحلیل یک متغیر برای سرطان کولون معنی‌دار حاصل شد ولی در تحلیل چند متغیره معنی‌دار نشد. در راستای این یافته، در مطالعه‌ی Meguid و

همکاران، تفاوت معنی‌داری در اندازه‌ی تومور بین زیربخش‌های CRC مشاهده شد (۷۳). اما در مطالعه‌ی Li و همکاران اثر اندازه‌ی تومور به عنوان یک عامل تشخیصی بر سرطان‌های کولون و رکتوم معنی‌دار نبود (۳۶).

اگر چه بر اساس تحلیل یک متغیره، سابقه‌ی شخصی ابتلا به سرطان برای سرطان رکتوم معنی‌دار بود، ولی در تحلیل چند متغیره این اثر معنی‌دار نشد. بر خلاف این نتیجه، انجمن سرطان آمریکا این عامل را به عنوان یک عامل تشخیصی برای CRC معرفی نموده است به طوری که اشخاص با سابقه‌ی سرطان احتمال ابتلای بیشتری در سرطان‌های کولون و رکتوم دارند (۲). همچنین در این موضوع سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌التهابی روده موثر است (۶۳). اگر چه برخی از مطالعات به نتیجه‌ی مشابهی با آنچه در مطالعه‌ی حاضر حاصل گردیده است، دست یافتند که تولید موسین یک عامل تشخیصی معنی‌دار برای هیچ یک از سرطان‌های کولون و رکتوم نیست (۳۶)، اما در مطالعات دیگر نتایج مخالفی با این یافته نشان داده شده است (۷۴،۷۵). هر چند در تحلیل یک متغیره مرحله‌ی پاتولوژیک تومور برای هر دو سرطان کولون و رکتوم معنی‌دار بود ولی در تحلیل چند متغیره، فقط برای سرطان کولون معنی‌دار بود. مرحله‌ی پیشرفته‌ی بیماری تاثیر بیشتری بر بقای بیماران داشت به طوری که مرحله‌ی IV به طور معنی‌داری با رده‌ی مرجع I، بقای متفاوتی را نشان داد و بقای بیماران با این مرحله‌ی سرطان، تقریباً ۳ برابر کمتر از بقای بیماران با مرحله‌ی I بود. نتایج برخی از مطالعات در راستای پژوهش حاضر است (۳۷). به هر حال بحث‌هایی نیز در این مورد وجود دارد (۷۶،۷۷).

نوع اولین درمان استفاده شده، در تحلیل‌های یک و چند متغیره، به عنوان یک عامل تشخیصی معنی‌دار برای سرطان رکتوم حاصل گردید به طوری که بقای بیماران نوع اولین درمان استفاده شده برای آنها مجموعه‌ی شیمی-درمانی، رادیوتراپی یا ایمنی‌تراپی بوده است نسبت به آنهایی که از جراحی استفاده نموده بودند، تقریباً ۲/۳ برابر بود. در مطالعات دیگر نیز

تفاوت‌هایی در نحوه‌ی تاثیرگذاری درمان‌ها مشاهده شده است (۷۹،۷۸). به نظر می‌رسد، این تفاوت‌ها به دلیل تفاوت در ویژگی‌های مولکولی تومورها در زیربخش‌های مختلف CRC است (۸۰).

میزان بقای کلی و بقاهای ۱ تا ۵ ساله‌ی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم در مقایسه به بیماران مبتلا به سرطان کولون بیشتر است. اگرچه این یافته توسط برخی از مطالعات تایید می‌شود (۷۳،۴)، ولی در برخی دیگر از مطالعات نتایج متفاوتی دیده شده است (۸۱،۹).

در این مطالعه، عوامل موثر بر بقای اختصاصی سرطان‌های کولون و رکتوم ارزیابی شد که این مورد در هیچ یک از مطالعات انجام شده در داده‌های کشور صورت نگرفته بود و با توجه به تفاوت‌هایی که در دو بخش آناتومی کولون و رکتوم وجود دارد، مطالعه‌ی اختصاصی آنها برای ارزیابی‌های دقیق‌تر ضروری است. بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی مصرف الکل، بیماری نفخ روده، درجه، اندازه و مرحله‌ی پاتولوژیک تومور برای سرطان کولون و شاخص توده‌ی بدنی، سابقه‌ی شخصی سرطان، مرحله‌ی پاتولوژیک تومور و نوع اولین درمان استفاده شده برای سرطان رکتوم به عنوان عوامل تشخیصی اختصاصی شناخته شدند.

به هر حال، با توجه به اختلافاتی که در یافته‌های حاصل ارزیابی اختصاصی این در زیر بخش روده‌ی بزرگ وجود دارد، باز هم نیاز به جمع آوری شواهد بیشتر در باره‌ی این موضوع است تا این مفهوم به تایید قوی تری دست یابد. در پژوهش حاضر محدودیت‌هایی نیز وجود داشت، پیشنهاد می‌گردد که در صورت وجود داده‌های بیشتر و اطلاعات کامل‌تر، مطالعه‌ای برای ارزیابی اختصاصی تر مبنی بر تفکیک زیر بخش‌های روده‌ی بزرگ به کولون دور، نزدیک و رکتوم انجام شود. حتی با جمع آوری منظم‌تر داده‌ها در بخش ثبت سرطان مرکز، اطلاعاتی درباره‌ی سبک زندگی بیماران

و عوامل خطر محیطی نظیر رژیم غذایی و فعالیت‌های فیزیکی و وضعیت اقتصادی- اجتماعی که با میزان مخاطره سرطان‌های کولون و رکتوم مرتبط هستند، جمع آوری نمود و به نتایج دقیق‌تری دست یافت. برای جمع آوری اطلاعات بیشتر در مورد یافته‌های حاصل از مطالعات مختلف مبنی بر دستیابی به شواهد کافی، مرور نظام دارو فرا تحلیل مطالعات موجود در این زمینه می‌تواند مفید واقع شود.

### نتیجه‌گیری:

در ارزیابی عوامل تشخیصی، منطقی به نظر می‌رسد که سرطان‌های کولون و رکتوم به صورت واحد (سرطان کولورکتال) بررسی نشود و به دلیل اختلافاتی که بین این دو سرطان وجود دارد، ارزیابی‌ها به طور اختصاصی انجام شود. تفاوت‌هایی که به لحاظ فیزیولوژی، آناتومی، کارسینوژن‌های محیطی، مکانیسم ژنتیکی و تشخیص بین این زیر بخش‌های روده‌ی بزرگ وجود دارد، ارزیابی اختصاصی سرطان‌های کولون و رکتوم را ایجاب می‌نماید. ارزیابی اختصاصی زیر بخش‌ها، به درک بیشتری از عوامل موثر بر این سرطان‌ها می‌انجامد و در این صورت روابط پنهان و آشکار نشده در تحلیل واحد سرطان کولورکتال، آشکار می‌گردند. این موضوع می‌تواند در طراحی کارآزمایی‌های بالینی، تشخیص بهتر بیماری و یا تجویز درمان بهینه و اختصاصی کمک نماید.

### تشکر و قدردانی:

مشارکت ارزشمند دانشگاه تربیت مدرس تهران و مرکز تحقیقات گوارش و بیماری‌های کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در این مطالعه، جای تقدیر و سپاسگزاری است. همچنین از راهنمایی‌ها و همکاری ارزشمند آقای محمد امین پورحسینقلی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

## منابع:

1. Wickham R, Lassere Y. The ABCs of Colorectal Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2007; 23(1): 1-8.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 1999-2008. 2008.
3. Ju JH, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, et al. Changes in disease pattern and treatment outcome of colorectal cancer: a review of 5,474 cases in 20 years. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22: 855-62.
4. Toyoda Y, Nakayama T, Ito Y, Ioka A, Tsukuma H. Trends in colorectal cancer incidence by subsite in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(3): 189-91.
5. Ministry of Health and Medical Education. [Islamic Republic of Iran Ministry of Health and Medical Education, Office of Deputy Minister for Health Center for disease control, cancer office. Iranian Annual National Cancer Registration Report. 2006.] Persian
6. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer. *BMJ*. 2000; 321: 805-8.
7. Capocaccia R, Angelis RD, Frova L, Gatta G, Sant M, Micheli A, et al. Estimation and Projections of Colorectal Cancer Trends in Italy. *Int J Epidemiol*. 1997; 26(5): 924-32.
8. Chew MH, Koh PK, Ng KH, Eu KW. Improved survival in an Asian cohort of young colorectal cancer patients: an analysis of 523 patients from a single institution. *Int J Colorectal Dis*. 2009.
9. Hayne D, Brown RSD, McCormack M, Quinn MJ, Payne HA, Babb P. Current trends in colorectal cancer: Site, incidence, mortality and survival in England and Wales. *Clin Oncol*. 2001; 13: 448-52.
10. Price T, Pittman K, Patterson W, Colbeck M, Rieger N, Hewett P, et al. Management and survival trends in advanced colorectal cancer. *Clin Oncol*. 2008; 20: 626-30.
11. Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Brostrom O, Lofberg R, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009; 136(5): 1561-7.
12. Hosseini S, Izadpanah A, Yarmohammadi H. Epidemiological changes in colorectal cancer in Shiraz, Iran: 1980-2000. *ANZ J Surg*. 2004; 74: 547-9.
13. Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraie M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Cancer Lett*. 2006; 240(1): 143-7.
14. Foroutan M, Rahimi N, Tabatabaeifar M, Darvishi M, Hashemi M, Hosseinpanah F, et al. Clinical features of colorectal cancer in Iran: a 15-year review. *J Dig Dis*. 2008; 9: 225-7.
15. Pahlavan PS, Jensen K. A short impact of epidemiological features of colorectal cancer in Iran. *Tumori*. 2005; 91(4): 291-4.
16. Berrino F, Krogh V, Riboli E. Epidemiology studies on diet and cancer. *Tumori*. 2003; 89: 581-5.
17. Bingham S, Day N, Luben R. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003; 361: 1496-501.
18. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10(5): 439-46.
19. Willett W, Stampfer M, Colditz G, Rosner B, Speizer F. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1664.
20. Key T, Allen N, Spencer E, Travis R. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002; 360: 861-8.

21. Manerio E, Rodas VL, Costas E, Hernandez JM. Shellfish consumption: a major risk factor for colorectal cancer. *Medical Hypotheses*. 2008; 70: 409-12.
22. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004; 38(5): 613-9.
23. Kelsall HL, Laura B, David M, Andrew HM, English DR, Giles GG. The effect of socioeconomic status on survival from colorectal cancer in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Soc Sci Med*. 2009; 68: 290-7.
24. Chan J, Meyerhardt J, Niedzwiecki D. Family history of colorectal cancer: a new survival predictor of colon cancer? *JAMA*. 2008; 299: 2515-23.
25. Wilkes G, Hartshorn K. Colon, Rectal, and Anal Cancers. *Semin Oncol Nurs*. 2009; 25(1): 32-47.
26. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 4(23): 683-8.
27. Ramosa M, Estevab M, Cabezaa E, Campilloc C, Llobera J, Aguilo A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 2467-78.
28. Cheah PY. Recent advances in colorectal cancer genetics and diagnostics. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 69: 45-55.
29. LI Fy, LAI MD. Colorectal cancer, one entity or three? *J Zhejiang Unive Med Sci*. 2009; 10(3): 219-29.
30. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004; 108(3): 433-42.
31. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 3<sup>rd</sup> ed. Available at from: <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html>. Accessed June. 2006.
32. Balakrishnan N, Rao CR. *Handbook of statistics: advances in survival analysis*. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2004. 291-313.
33. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2005. 391-462.
34. Akaike H. Information measures and model selection. *Int Stat Inst*. 1983; 44: 277-91.
35. Harrell FE, Califf RM, Pryor DB, Lee KL, Rosati RA. Evaluating the yield of medical tests. *J Am Med Assoc*. 1984; 247: 2543-6.
36. Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas. *Oncology*. 2007; 73(1-2): 52-7.
37. Cheng X, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 2001; 92(10): 2547-54.
38. Ji BT, Devesa SS, Chow WH, Jin F, Gao YT. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Can Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7(8): 661-6.
39. Svensson E, Grotmol T, Hoff G, Langmark F, Norstein J, Tretli S. Trends in colorectal cancer incidence in Norway by gender and anatomic site: an age-periodcohort analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2002; 11(5): 489-95.
40. Payne S. Not an equal opportunity disease – a sex and gender-based review of colorectal cancer in men and women: Part I. *JMHG*. 2007; 4(2): 131-9.
41. Charles R, Thomas J. Racial differences in the anatomical distribution of colon cancer. *Arch Surg*. 1992; 127(10): 1241-5.
42. Gervaz P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M, et al. Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44(3): 364-72.

43. Irby K, Anderson WF, Henson DE, Devesa SS. Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between Blacks and Whites in the United States (1975-2002). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(4): 792-7.
44. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1997; 80(2): 193-7.
45. Saltzstein SL, Behling CA. Age and time as factors in the left-to-right shift of the subsite of colorectal adenocarcinoma: a study of 213 383 cases from the California Cancer Registry. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(2): 173-7.
46. Tavani A, Fioretti F, Franceschi S, Gallus S, Negri E, Montella M, et al. Education, socioeconomic status and risk of cancer of the colon and rectum. *Int J Epidemiol.* 1999; 28: 380-5.
47. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer.* 1999; 85(8): 1670-6.
48. Wu X, Chen VW, Martin J, Roffers S, Groves FD, Correa CN, et al. Subsite- specific colorectal cancer incidence rates and stage distributions among Asians and Pacific Islanders in the United States:1995 to 1999. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Med.* 2004; 13(7): 1215-22.
49. LeMarchand L, Wilkens L, Mi MP. Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control.* 1992; 3: 349-54.
50. Gerhardsson deVerdier M, Hagman U, Steineck G, Rieger A, Norell S. Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *IntJ Cancer.* 1990; 46: 332-8.
51. Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, et al. Physical Activity and Colorectal Cancer. *Am J Epidemiol.* 2003; 158: 214-24.
52. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report from the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Centers or Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease and Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health. 2004.
53. Chao A, Thun M, Jacobs E, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(23): 1888-96.
54. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10(7): 725-31.
55. Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Cigarette Smoking, Alcohol Use, and Colorectal Adenoma in Japanese Men and Women. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42(3): 337-42.
56. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. *J Nat Cancer Inst.* 1994; 86: 183-91.
57. Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, Bode JC, Bode C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps. *Eur J Nutr.* 2002; 41(1): 35-43.
58. Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Otani T, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36(9): 582-97.
59. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004; 140(8): 603-13.
60. Chyou PH, Nomura AMY, Stemmermann GN. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Ann Epidemiol.* 1996; 6(4): 276-82.
61. Giovannucci E, Rimm E, Ascherio A, Stampfer M, Colditz G, Willett W. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(4): 265-73.

62. Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: the Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer*. 2007; 43(2): 383-90.
63. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer*. 2001; 91: 854-62.
64. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol*. 2008; 14(3): 378-89.
65. John L, Houlston RS. A systematic review and meta analysis of familial colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2992-3003.
66. Slattery ML, Kerber RA. Family History of cancer and colon cancer risk: the utah population database. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86: 1618-26.
67. Fuchs C, Giovannucci E, Golditz G. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1669-74.
68. Mahdavinia M, Bishehsari F, Ansari R, Norouzbeigi N, Khaleghinejad A, Hormazdi M, et al. Family history of colorectal cancer in Iran. *BMC Cancer*. 2005; 5(5): 112.
69. Watson P, Lynch HT. Extracolonic Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Cancer*. 1993; 71(3): 677-85.
70. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer?. *Int J Cancer*. 2002; 101(5): 403-8.
71. Roncucci L, Fante R, Losi L, Gregorio CD, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 32(2): 295-302.
72. Takahashi K, Mori T, Yasuno M. Histologic grade of metastatic lymph node and prognosis of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: S40-S6.
73. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right-versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(9): 2388-94.
74. Du W, Mah JTL, Lee J, Sankila R. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population- based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47: 78-85.
75. Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S, Basdanis G, Paramythiotis D, Zatagias A, et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol*. 2004; 8 (Suppl. 1): S123-S5.
76. Haidinger G, Waldhoer T, Hackl M, Vutuc C. Survival of patients with colorectal cancer in Austria by sex, age, and stage. *Wien Med Wochenschr*. 2006; 156(19-20): 549-51.
77. Hall NR, Finan PJ, Brown S, Al-Jaberi T, Tsang CS. Comparison of prognosis in cancer of the colon and rectum. *Colorectal Dis*. 2000; 2: 159-64.
78. Casillas S, Pelley RJ, Milsom JW. Adjuvant therapy for colorectal cancer: present and future perspectives. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40(8): 977-92.
79. Taal BG, Van-Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer*. 2001; 85(10): 1437-43.
80. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, MTangen C, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 321-6.
81. Berrino F, De-Angelis R, Rosso MSS, Lasota MB, Coebergh JW, Santaquilani M. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 773-83.